

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.



Les antipsychotiques

Dr Y.BELKAHLA

définition

- Psychotropes: « substances chimiques, naturelles, ou artificielle, susceptible de modifier l'activité mentale » définition de Delay et Denicker
- Développement et utilisation des psychotropes en constante évolution
- Agissent au niveau des synapses (libération des neurotransmetteurs)
- Accélération, réduction ou blocage de l'activité des neurotransmetteurs.

Définition des neuroleptiques

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Production de symptômes extra-pyramidaux et végétatifs
- Effets sous-corticaux prédominants

Classification selon les effets des neuroleptiques

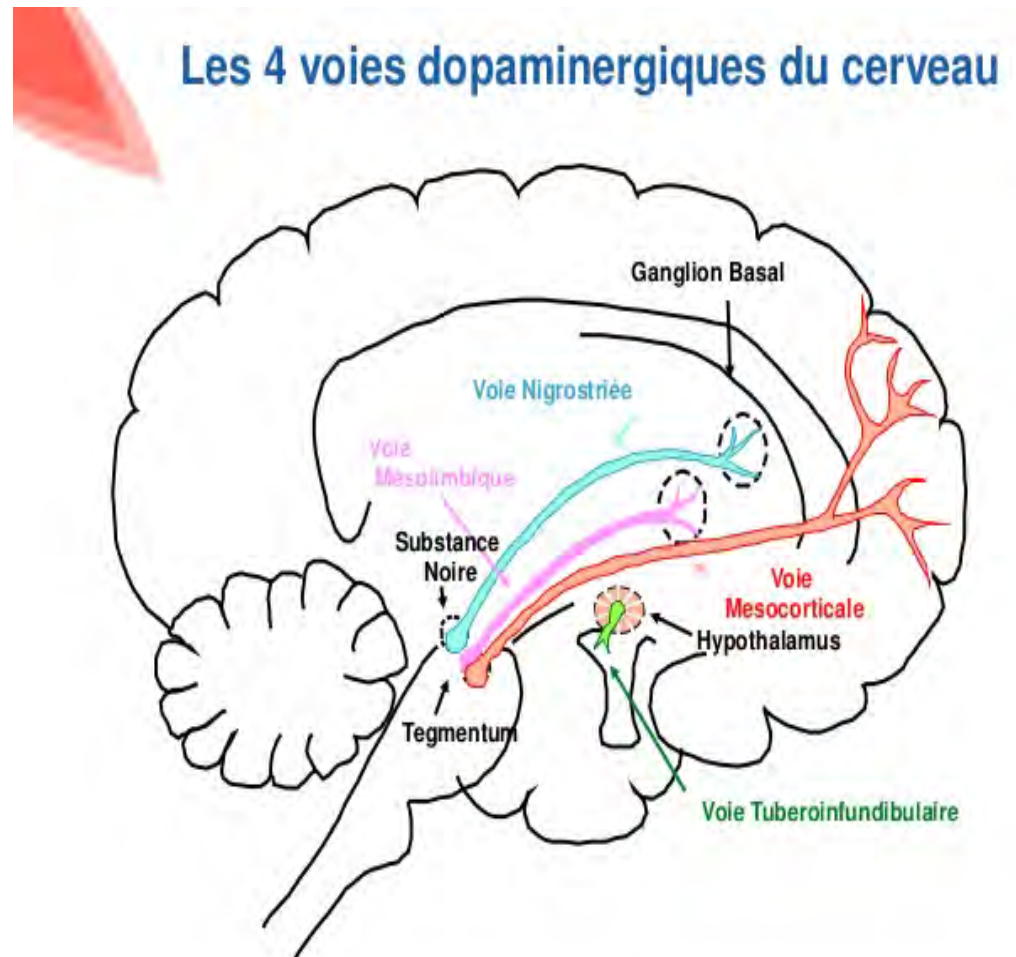
- **Deniker et Ginester (1976)**: quatre catégories de NL:
 - sédatifs avec effets végétatifs importants (ex lévomépromazine)
 - polyvalents avec action sédative, réductrice sur hallucinations et délire ou désinhibitrice, selon la posologie (ex halopéridol)
 - désinhibiteurs avec effets neurologiques très puissants (ex sulpiride)
 - moyens (ex thioridazine)

Classification des antipsychotiques selon leur structure chimique

- Antipsychotiques de **première génération**:
 - phénothiazines (ex lévomépromazine)
 - butyrophénones (ex halopéridol)
 - benzamides (ex sulpiride)
- antipsychotiques de **seconde génération**:
 - dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine)
 - benzisoxazoles (rispéridone)
 - quinolinones (aripiprazole)

Voies dopaminergiques

- Voie nigrostriée
- Voie mésolimbique
- Voie mésocorticale
- Voie tubéro-infundibulaire



Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

- Hyperdopaminergie sous-corticale (hallucinations, délire) et diminution du tonus dopaminergique frontal (perte de la motivation, troubles exécutifs)

- a) Voie mésolimbique – Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le système limbique (noyau accumbens) – Hyperactivité mésolimbique responsable des symptômes positifs (délire, hallucinations) et agressifs, hostiles
- b) Voie mésocorticale – Du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le cortex cérébral (surtout le cortex limbique) – Hypoactivité mésocorticale (liée à soit à un processus dégénératif, soit à une déficience sérotoninergique en amont) serait responsable des symptômes négatifs (retrait social, anhédonie, apathie, indifférence) et cognitifs
- c) Voie nigrostriée – Du tronc cérébral (substance noire) vers les ganglions de la base et le striatum – Contrôle de la motricité (déficit = rigidité) (hyperactivité = troubles hyperkinétiques)
- d) Voie tubéro-infundibulaire – De l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure – Contrôle inhibiteur de la production de prolactine (rôle endocrinien)

Mécanisme d'action

- Mécanisme d'action classique : Blocage des récepteurs D2 post-synaptiques. L'effet thérapeutique dans les psychoses résulte principalement du blocage au niveau de la voie mésolimbique, prévenant les symptômes positifs

Mécanisme d'action

- Les neuroleptiques classiques ne montrent pas de sélectivité pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique Effets inévitables de blocage simultané des autres voies dopaminergiques : Bases pharmacologiques des effets indésirables des neuroleptiques classiques Antipsychotiques 15 Effets 2aires dopaminergiques
- • tubéro-infundibulaire : hyperprolactinémie, troubles hormonaux
- • nigrostriée : inhibition motrice* - pseudo Parkinson (SEP symptômes extrapyramidaux). * le blocage prolongé de cette voie entraîne une uprégulation des récepteurs D2, à l'origine d'épisodes d'hyperactivité motrices (dyskinésies tardives)
- • mésocorticale : accentuation des symptômes négatifs = émoussement affectif accentué

- La plupart des neuroleptiques classiques bloquent également
- les récepteurs muscariniques M1
- les récepteurs adrénergiques α_1
-
- les récepteurs de l'histamine H1

- Effets biochimiques des neuroleptiques Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux.

- Système sérotoninergique Cet effet antagoniste des récepteurs 5-HT₂ à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale.

- Spécificités des neuroleptiques atypiques Le taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ plus élevé que celui des récepteurs D₂ commun à un certain nombre de neuroleptiques de nouvelle génération et à des molécules plus anciennes, comme la loxapine ou la thioridazine, représente, pour certains auteurs, un élément constitutif de la définition de l'atypicité

indications

- les psychoses :
 - aiguës : accès psychotique bref, trouble schizophréniforme, épisode maniaque, mélancolie délirante
 - chroniques : schizophrénie, trouble délirant
- troubles psycho-comportementaux des démences
- manifestations comportementales des troubles de personnalité (anti-sociale, borderline...)
- TOC et Gilles de la Tourette (en association aux IRS lorsque le patient est résistant à ceux-ci)
- Troubles du comportement de L'Enfant (TSA, retard mental)
- Agitations et agressivité

Contre indications

- Les contre-indications relatives sont :
- 1) la maladie de Parkinson du fait d'une augmentation de la symptomatologie extrapyramidale,
- 2) les glaucomes à angle fermé,
- 3) l'épilepsie dont les crises peuvent être majorés, 4) Les insuffisances hépatiques et rénales,
- 5) Les insuffisances respiratoires du fait d'une dépression respiratoire

- 6) Les sujets âgés dont la sensibilité à l'action pharmacologique est accrue.
- Les associations médicamenteuses à éviter sont la thioridazine avec la quinidine ; l'halopéridol avec le lithium responsable d'une toxicité neurologique dans de rares cas ; le café et le thé réduisent l'activité neuroleptique ; l'association de neuroleptique et de métoclopramide peut susciter des dystonies aiguës ; le melleril* et le nozinan* sont des inhibiteurs des cytochromes P2D6 et vont réduire la clairance des médicaments métabolisés par cette voie, ceci est important chez les sujets âgés et poly-médiqués..

Principaux effets indésirables

antipsychotiques 1ère génération

- Nerveux : somnolence, apathie, agitation, excitation et insomnie, convulsions, vertige, céphalée, confusion
- Digestifs : troubles gastro intestinaux + prise de poids
- Hyperprolactinémie
 - Symptômes anti-muscariniques : sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, tension oculaire
- Cardiovasculaires : hypotension, tachycardie, arythmies, allongement du QT

- Endocriniens : galactorrhée, gynécomastie, l'impuissance
- Hématologiques : agranulocytose et la leucopénie
- Photosensitisation, sensibilisation et éruptions de contact, ictère

Le syndrome métabolique

- Il associe, chez le même individu, une obésité centrale, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL cholestérol, une HTA, une intolérance au glucose. Il multiplie par trois le risque cardiovasculaire et par neuf le risque de diabète de type 2. Sa physiopathologie n'est pas univoque. Le stress psychologique, l'insulino-résistance, l'obésité centrale sont impliqués. Le traitement préventif et curatif repose avant tout sur la perte pondérale et l'exercice physique ; la dyslipidémie peut bénéficier des fibrates ou des statines si le LDL est élevé.

- **Le plus important et invalidant effet secondaire est le syndrome extrapyramidal**

Les dyskinésies aiguës

- Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®)
- Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de **contracture musculaire** affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps

L'akathisie

- L'akathisie est l'**incapacité de garder une position** (cela peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse qui peut prendre la forme d'une tasykinésie ou déambulation impérieuse, d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis)
- Elle s'exprime souvent au début du traitement (elle pourra dans ce cas être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible), mais elle peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives

Dyskinésies tardives

- Les DT se présentent sous la forme de **mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs** touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur : protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres) ou plus rarement le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréo-athétosiques). Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits
- Les DT peuvent être **permanentes** ou entrecoupées de périodes de **rémission** et elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels

Effets secondaires des antipsychotiques seconde génération

- Prise de poids (zyprexa)
- Diabète et dyslipidémie
- Allongement du QT
- Hyperprolactinémie (rispéridone)
- Abaissement du seuil épileptogène
- Agranulocytose (clozapine)

Syndrome malin des NL

- **Rigidité musculaire** (avec **élévation des CPK**)
rhabdomyolyse
 - Raideur extra-pyramidale Trismus, dysarthrie, mutisme Encombrement bronchique Douleurs diffuses
 - troubles neurovégétatifs (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée), tension artérielle variable), troubles de conscience,
 - hyperleucocytose et déshydratation
 - Hypernatrémie, Insuffisance rénale, Acidose métabolique
- En l'absence de traitement : décès possible en 24-48 heures (20% de mortalité)

Prise en charge

- Interruption du traitement NL au moindre doute (+ hospitalisation)
- Transfert en réanimation si troubles neurovégétatifs, déshydratation, $t^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$, troubles de conscience
- Traitement symptomatique (antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation) +/- agoniste dopaminergique (bromocriptine jusqu'à 60 mg/j per os) ou dantrolène (2 à 10 mg/kg/j IV ou 200 mg/j PO)

Instauration du traitement neuroleptique

- Examen clinique préalable : examen neurologique (signes neurologiques mineurs)
- Biologie préalable: NFS, créatinine, bilan hépatique, glycémie, ionogramme sanguin, triglycérides et cholestérol, test de grossesse
- ECG, EEG (en cas d'ATCD de comitialité) avant le traitement et ECG sous traitement
- Surveillance clinique : température, tension artérielle, transit intestinal, mouvements anormaux, poids et BMI

LA CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT : CHOIX DU PRODUIT, DUREE, ASSOCIATIONS

- Le choix du produit : aucun ANTIPSYCHOTIQUE n'a fait la preuve d'une quelconque supériorité en matière d'efficacité thérapeutique sur les psychoses en général ou un groupe de symptômes définis en particulier. Cependant, pour un individu donné, une molécule peut avoir une efficacité meilleure qu'une autre. Les nouveaux neuroleptiques Zyprexa*, Risperdal*, Solian*, Leponex* exercent moins d'effets extrapyramidaux. Si l'usage du leponex impose une indication hospitalière stricte et un contrôle de la formule hématologique; Le risperdal* 2 ou 4 mg à 1 ou 2 comprimés par jour aurait une bonne tolérance et un effet antidéficitaire net comme le Zyprexa ente 7.5 et 10 mg ou le Solian

- La durée du traitement apparaît souvent longue ,elle peut se justifier plusieurs années .Elle peut être assurée par un traitement injectable ,ceci d'autant plus que l'observance paraît incomplète ou douteuse.
- Réduire la dose jusqu'à la dose minimale efficace

- **Bilan INITIAL**
- Il doit rechercher **des contre-indications relatives** afin d'orienter le choix de la molécule, sa posologie initiale, et doit comporter les examens paracliniques qui s'imposent en fonction du contexte.
- **2. Choix du produit**
- Il n'existe pas de NL plus efficaces que les autres, le choix devant se référer au contexte singulier du patient :
 - - **prescription(s) antérieure(s),**
 - - **type de symptomatologie,**
 - - **terrain somatique.**
- Les NL atypiques sont actuellement préférés en première intention du fait de leur **rapport bénéfice/risque** avantageux, à l'origine **d'une meilleure observance**
- La mise en route d'un traitement par **NAP** ne se conçoit qu'après une période où le sujet a été traité par le même produit per os avec un résultat bénéfique.
- .

- **3. Monothérapie**

- La monothérapie est la règle.
- Une pratique répandue consiste à associer, en début de traitement d'un épisode aigu, un **NL incisif avec un NL sédatif**, mais elle n'a jamais été validée et reste à éviter du fait d'une augmentation des effets secondaires, certains auteurs proposant l'association d'une benzodiazépine pour obtenir l'effet sédatif.

- **4. Voie d'administration**

- La règle est une administration **quotidienne per os** pour la plupart des produits, la voie parentérale (IM) étant dictée par **des raisons d'urgence ou de mauvaise observance**.

5. Posologie

- Il n'existe pas de posologie type, et la dose initiale dépend avant tout de facteurs cliniques. Elle doit être adaptée au patient et au contexte

- **6. Surveillance**

- Quel que soit le NL choisi, il importe de **rechercher le meilleur niveau de tolérance** et la plus large action, si possible en étroite coopération avec le patient. Ainsi, la surveillance du traitement porte à la fois **sur l'efficacité clinique et la survenue d'effets secondaires**.
- On s'efforcera de prescrire la dose minimale efficace en cas de traitement prolongé.

- **7. Délai d'action**

- Si l'effet sédatif est précoce, plusieurs semaines sont parfois nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement sur une symptomatologie productive ou déficitaire.
- Il est donc conseillé de maintenir au moins pendant **deux à trois semaines** un traitement NL à doses optimum avant de conclure à son inefficacité, et d'effectuer un changement ou une association de NL.

- **8. Correction des effets secondaires**
- La première solution à envisager est de diminuer la dose du NL. Si cette solution est inenvisageable ou inefficace, il est possible de recourir à certains médicaments :
- Syndrome extrapyramidal et dyskinésies aiguës : Antiparkinsoniens anticholinergiques
-
- Hypotension orthostatique : DHE (gte) ou Heptaminol (Heptamyl®).
-
- Sécheresse buccale : cholérétiques, par exemple l'Anétholtrithione (Sulfarlem S25®).
-
- Constipation : règles hygiéno-diététiques associées parfois à des laxatifs